

(Aus der Pharmakologischen Anstalt der Universität Basel)

Zur Frage der Strömungsverhältnisse im Pfortaderkreislauf

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Andrea Mumenthaler

von Langenthal (Bern)



Basel 1953

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt auf Antrag
von Prof. Dr. K. *Bucher*

Tag der Promotion: 23. Januar 1953



Sonderdruck aus «Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und
Bakteriologie», Vol. 16, No. 2 (1953).

In letzter Zeit wurde mit verschiedenen Methoden wiederholt dargelegt, daß das Blut beim Zusammenfließen zweier Gefäße zunächst wenig Tendenz zur gleichmäßigen Durchmischung zeigt. So fand z. B. *Boehme* (1), daß das Blut der beiden Hohlvenen auch noch im rechten Vorhof bevorzugt in gewissen Bahnen fließt. Daß auch im arteriellen Teil des Kreislaufes nur eine geringe Tendenz zur Durchmischung besteht, konnten *McDonald* und *Potter* (5) durch Untersuchungen an den zwei Aa. vertebrales nachweisen. Das Strömen des Blutes in bevorzugten Bahnen nach Vereinigung zweier Gefäße kann über längere Strecken, sogar durch das Herz hindurch, erhalten bleiben. Nur so ist es erklärlich, daß das Körperpervenblut je nach seiner Provenienz in verschiedene Lungengebiete gelangt (2).

Eingegangen 28. Januar 1953.

Diese Beobachtungen legen die Vermutung nahe, daß im Pfortaderkreislauf ähnliche Verhältnisse vorliegen könnten. Das Problem scheint uns auch pathologisch-anatomisch von Bedeutung zu sein, da die Leber häufig metastatisch an krankhaften Prozessen des Magen-Darm-Kanales beteiligt ist. In der vorliegenden Arbeit soll daher experimentell untersucht werden, ob das in der Vena portae strömende Blut solche Bahnen erkennen läßt, und ob als Folge davon einzelne Leberabschnitte bevorzugt Portalblut bestimmter Provenienz zugeleitet erhalten.

Methode.

Das Prinzip der Methode besteht darin, den Weg des Portalblutes von der Peripherie in die Leber dadurch zu verfolgen, daß man ihm kleine Emboli zusetzt und den Ort ihrer Deposition in der Leber bestimmt.

Als Versuchstiere verwendeten wir ca. 3,5 kg schwere Kaninchen, die nach einer 24stündigen Hungerperiode mit Urethan (2 g/kg Körpergewicht) narkotisiert wurden. Der Bauchsitus wurde durch eine mediane Laparotomie zugänglich gemacht. Zur Untersuchung wählten wir abwechselnd eines der folgenden 5 Quellgebiete der Pfortader aus: Milz, Magen, Dünndarm (am Übergang vom Jejunum zum Ileum), Coecum (in der Ileocoecalgegend) und Sigma (im proximalen Teil).

Um das aus dem betreffenden Gebiet kommende Blut bis in die Leber verfolgen zu können, injizierten wir in eine kleine zugehörige Vene eine Suspension von Mikro-Emboli in physiologischer Kochsalzlösung. Die Emboli bestanden aus Carnaubawachskügelchen mit einem einheitlichen Durchmesser von 25–30 Mikren. Zum leichteren Nachweis enthielten sie radioaktiven P^{32} eingeschlossen. Sie wurden nach dem in unserem Institute üblichen Verfahren hergestellt (4). Ihr spezifisches Gewicht war auf dasjenige des Plasmas eingestellt worden. Zur Injektion gelangten 5–10 mg dieser radioaktiven Kügelchen, je nach der augenblicklichen Aktivität des verhältnismäßig kurzlebigen P^{32} (HWZ: 14,3 Tage). Das injizierte Volumen betrug in jedem Falle 1,5 ml. Die Rückstände in Spritze und Nadel wurden zur Aufstellung der Bilanz sorgfältig zurückgewonnen und mit dem Zählrohr gemessen.

Um die hämodynamischen Verhältnisse möglichst unbeeinflusst zu lassen, erfolgte die Injektion mit einer feinen Nadel, ohne Unterbindungen anzulegen und unter weitgehender Belassung der Injektionsstelle in situ, eventuell unter seitlicher Erweiterung der medianen Laparotomie. Die Injektionsdauer betrug jeweils 1 Minute. Nach vollendeter Injektion verharreten wir mit der Nadel noch mindestens 1 weitere Minute in der Vene. Nach weiteren 5 bis 10 Minuten wurde das Tier durch Eröffnen der Aorta abdominalis getötet. Anschließend wurde die Leber zur weiteren Verarbeitung (siehe unten) herauspräpariert. Um radioaktive Kügelchen, die evtl. in den Kapillaren der Leber nicht steckengeblieben wären und irgendwie in die V. cava inferior gelangt sein könnten, nachzuweisen, entnahmen wir jeweils auch die Lungen. Es ist

anzunehmen, daß solche Kügelchen zum größten Teil im Kapillarsystem der Lungen steckenbleiben werden.

Die Leber des Kaninchens läßt sich zwanglos in 4 Lappen von ziemlich konstanter Form und Größe unterteilen. Diese Lappen liegen nebeneinander, teilweise sich überdeckend, den Magen von links oben nach rechts unten umgebend. Wir bezeichneten diese Lappen von links nach rechts mit L 1 bis L 4. Der letzte (vierte) Lappen sitzt der rechten Niere auf. Ein kleiner, strangförmiger Lappen (L 5) verbindet L 3 und L 4. Wegen seiner stark schwankenden Form und wegen seiner Kleinheit wurde dieser nur zur Ermittlung der total in der Leber zurückgehaltenen Kügelchenmenge mitverarbeitet.

Die einzelnen Leberlappen und die Lunge wurden gewogen und getrennt homogenisiert. Von jedem Homogenat wurden 3 Portionen à je 2 g mit rauchender Salpetersäure verascht und auf Radioaktivität untersucht. Aus dem jeweiligen Mittelwert berechneten wir die Minutenimpulszahl pro 1 g des betreffenden Leberlappens bzw. der Lunge.

Um ein Maß für die *methodische* Streuung als Ganzes zu erhalten, berechneten wir für jeden einzelnen Mittelwert die mittlere prozentuale Abweichung seiner 3 Einzelwerte. Dabei hat $\frac{1}{4}$ aller Werte eine mittlere Abweichung von weniger als 5% gezeigt; unter 10% lagen $\frac{2}{3}$ und unter 15% lagen $\frac{9}{10}$ aller Werte.

Um die für die einzelnen Leberlappen gefundenen Werte miteinander vergleichen zu können, multiplizierten wir die pro Gramm und Minute gefundene Impulszahl mit dem Gesamtgewicht der Leber und teilten dann diesen Wert durch die gesamthafte in der Leber vorhandenen Impulse. Eine solche Transformation ist nicht nur zulässig, sondern nötig, weil das Lebergewicht im Verhältnis zum Tiergewicht starken Schwankungen unterworfen ist, und weil die im einzelnen Falle injizierte Aktivitätsmenge wegen der unterschiedlichen Verluste in der Spritze nicht konstant gehalten werden konnte.

Wenn nun die Verteilung der radioaktiven Emboli homogen über die ganze Leber erfolgt, so muß nach dieser Transformation die Aktivität in jedem Lappen 1 sein. Ist sie größer als 1, so bedeutet dies, daß der betreffende Leberlappen stärker embolisiert wurde, als bei gleichmäßiger Verteilung über die ganze Leber zu erwarten gewesen wäre. Ist sie hingegen kleiner als 1, so ist damit gesagt, daß der betreffende Leberabschnitt schwächer embolisiert wurde, als man bei homogener Verteilung hätte erwarten müssen.

Ergebnisse.

Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle wiedergegeben. Bei der Mehrzahl der Tiere ist die Radioaktivität — und damit die Embolisierungsdichte — in den 4 Lappen deutlich ver-

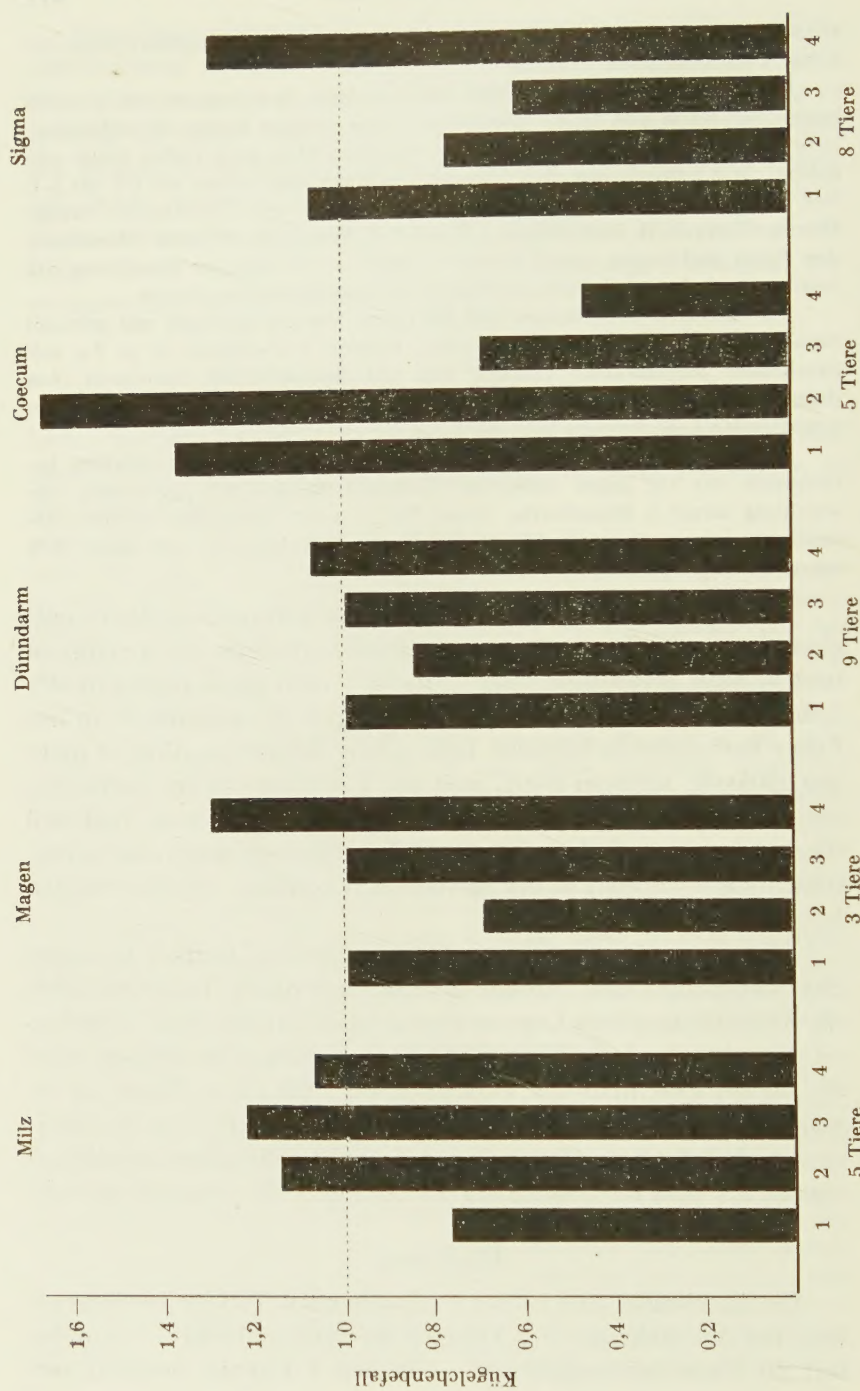


Abb. 1. Kügelchenbefall pro g Leberlappen (Mittelwerte); näheres siehe Text.

TABELLE I.

Tier	Tierge- wicht kg	Leber- gewicht g	Gesamthaft in der Leber vor- handene Radioaktivität	Radioaktivität pro Gramm und Minute nach Transformation *					Injektions- stelle
				L 1	L 2	L 3	L 4	Lunge	
1	3,8	154,0	24 385	0,13	1,87	1,97	0,05	—	Milz
2	3,6	111,9	12 419	1,16	0,72	0,91	1,13	—	Milz
3	3,4	77,1	26 868	0,58	0,89	1,56	1,59	—	Milz
4	3,3	98,1	9 827	0,49	0,88	0,97	1,98	—	Milz
5	3,3	68,8	32 645	1,34	1,23	0,66	0,44	—	Milz
6	3,2	93,1	6 920	1,26	1,05	0,65	0,72	—	Magen
7	3,5	94,6	20 163	0,64	0,19	1,29	2,26	—	Magen
8	4,0	112,2	15 155	1,11	0,90	1,05	0,91	—	Magen
9	3,3	57,4	21 726	1,51	0,93	0,52	0,87	—	Dünndarm
10	2,3	55,2	16 140	0,94	0,44	1,48	1,32	—	Dünndarm
11	3,9	76,4	11 530	1,40	0,68	0,56	1,11	—	Dünndarm
12	3,0	81,0	17 307	0,64	0,82	1,15	1,35	—	Dünndarm
13	3,2	66,8	14 395	1,26	0,81	0,94	0,83	—	Dünndarm
14	3,6	86,9	20 510	0,77	1,05	1,16	1,06	—	Dünndarm
15	3,6	108,4	25 660	0,73	0,88	1,18	1,26	—	Dünndarm
16	3,2	82,6	22 920	0,99	1,00	1,10	0,89	—	Dünndarm
17	3,2	124,9	19 620	1,00	1,07	1,00	0,92	—	Dünndarm
18	3,5	133,9	11 807	0,89	0,87	0,83	1,45	—	Coecum
19	2,6	78,4	30 176	2,40	1,82	0,12	0,03	—	Coecum
20	2,5	72,7	7 941	0,59	2,79	1,02	0,15	—	Coecum
21	3,0	74,1	8 854	1,64	1,33	0,36	0,49	—	Coecum
22	3,5	88,7	11 870	0,85	1,53	1,14	0,19	—	Coecum
23	3,3	82,5	20 813	0,85	0,94	1,18	1,08	—	Sigma
24	3,6	89,4	16 750	0,51	0,99	0,98	1,77	—	Sigma
25	3,3	91,5	22 615	0,76	1,07	1,09	1,43	—	Sigma
26	3,7	147,5	32 130	0,80	0,69	0,17	2,01	—	Sigma
27	3,3	82,4	18 925	1,01	1,17	0,61	1,21	—	Sigma
28	3,1	107,0	23 330	1,47	0,40	0,28	1,51	—	Sigma
29	3,3	125,1	15 440	1,58	0,48	0,62	0,79	—	Sigma
30	3,3	122,7	25 860	1,67	0,15	0,14	1,32	—	Sigma

* Die Mittelwerte der einzelnen Gruppen sind in der Abb. 1 dargestellt.

schieden, und zwar in einem Ausmaß, daß die Unterschiede keinesfalls mit der methodischen Streuung erklärt werden können. Bei 80% der Tiere beträgt das Verhältnis zwischen dem am schwächsten und dem am stärksten embolisierten Lappen mindestens 1 : 2, bei den übrigen 20% wird immerhin der Wert 1 : 1,3 nicht unterschritten.

Die Mittelwerte (Abb. 1) lassen ähnliche Unterschiede erkennen. Sie sind zwar — wegen der großen Streuung der Individualwerte — bisher nur in der Sigmagruppe statistisch gesichert. Die Durchschnittswerte für L 2 und L 3 (0,74 bzw. 0,63) sind beide von L 4 (1,39) mit einem $P < 0,01$ signifikant verschieden.

Für unsere Fragestellung unmittelbar wichtiger ist aber die Tatsache, daß die Mittelwerte für die Embolisierungsdichte ein und desselben Lappens je nach dem Injektionsort verschieden sein kann. Betrachten wir z. B. die L 2 der Coecum- und der Sigmagruppe. Der Unterschied der beiden zugehörigen Durchschnittswerte von 1,67 bzw. 0,74 ist signifikant; er ist — nach der Methode der t-Verteilung geprüft — mit einem $P < 0,01$ gesichert. Ähnlich verhält es sich mit dem unterschiedlichen Befall der L 4 derselben 2 Gruppen. Hier ist die Verschiedenheit der beiden entsprechenden Mittelwerte von 0,46 bzw. 1,39 ebenfalls mit einem $P < 0,01$ statistisch erwiesen.

Diskussion.

Die Ergebnisse unserer Versuche haben gezeigt, daß bei jedem Individuum einzelne Leberlappen einen deutlichen Unterschied in der Embolisierungsdichte aufweisen. Diese Tatsache muß entweder darauf beruhen, daß sich das Blut aus den verschiedenen Quellgebieten der Pfortader beim Zusammenfließen nur unvollständig mischt, oder aber darauf, daß einzelne Leberlappen stärker durchblutet sind als andere. Mit unserer Versuchsanordnung¹ können wir am Individuum nicht entscheiden, welche der beiden Möglichkeiten zutrifft.

Auf Grund der Mittelwerte kann dagegen zwischen den beiden Alternativen entschieden werden (vgl. Abb. 1). Die Tatsache nämlich, daß ein und derselbe Lappen je nach dem Injektionsort verschieden stark embolisiert sein kann (L 2 in der Coecum- bzw. der Sigmagruppe; oder L 4 in denselben beiden Gruppen), kann *nur durch unvollständige Mischung erklärt werden*. Damit aber ist schon bewiesen, daß das Portalblut je nach seiner Provenienz innerhalb der gemeinsamen V. portae in mehr oder weniger scharf abgegrenzten Bahnen fließen kann.

Wenn aber in der V. portae «Venenströme» möglich sind, dann stellt sich die weitere Frage, wie diese verlaufen. Gibt es gewisse

¹ Man müßte dazu eine andere Versuchsanordnung wählen und beispielsweise gleichzeitig an 2 verschiedenen Stellen je eine Suspension verschieden markierter Korpuskeln (β - bzw. γ -Strahlen) injizieren.

Quellgebiete, die ihr Blut bevorzugt in ganz bestimmte Leberabschnitte ergießen? Beim Kaninchen ist diese Frage sicher zu bejahen. Das aus dem Sigma kommende Blut mündet vor allem in den äußersten rechten und dann auch in den äußersten linken Leberlappen; die beiden Mittellappen erhalten dagegen sehr viel weniger. Auch für andere Quellgebiete sind gewisse Unterschiede gefunden worden. Da sie jedoch einer strengen statistischen Betrachtung zunächst nicht standhalten, soll hier nicht näher auf sie eingegangen werden.

Wenn aber an der doch relativ kleinen Spezies Kaninchen mit relativ großen (30 Mikren) Korpuskeln Venenströme nachgewiesen werden können, so ist aus Gründen, die an anderer Stelle (3) diskutiert sind, anzunehmen, daß solche am Menschen noch viel ausgeprägter vorhanden sein werden.

Durch Injektion radioaktiver Emboli in verschiedene Körpervenen des Kaninchens konnte seinerzeit gezeigt werden, daß die resultierende unterschiedliche Embolisierung einzelner *Lungenlappen* sowohl auf eine unvollständige Durchmischung des Körpervenenblutes als auch auf eine Mehrdurchblutung bestimmter Lungenabschnitte zurückzuführen war (3). Für das Pfortadergebiet ist nun die unvollständige Blutdurchmischung erwiesen. Damit ist aber selbstverständlich wiederum nicht ausgeschlossen, daß gleichzeitig auch einzelne Leberlappen verschieden stark durchblutet sein könnten. Einen ersten Beitrag zu dieser Fragestellung kann man dadurch erhalten, daß man die mittlere Embolisierungsdichte für die 4 Leberlappen aus den Durchschnittswerten der 5 Gruppen der Abb. 1 errechnet. Dabei ergibt sich für L 1 1,02, für L 2 1,02, für L 3 0,91 und für L 4 1,05. Die geringe Abweichung dieser 4 Werte von 1,0 spricht für eine ausgesprochene *Gleichmäßigkeit* der Durchblutung aller Lappen.

Zusammenfassung.

An Kaninchen konnte durch Injektion radioaktiver Korpuskeln in verschiedene Mesenterialvenen nachgewiesen werden, daß das aus den verschiedenen Quellgebieten ankommende Portalblut beim Eintritt in die Leber noch keineswegs vollständig gemischt ist. Es kann daher je nach seiner Provenienz bevorzugt in ganz bestimmte Teile der Leber gelangen.

Résumé.

Des injections de corpuscules radio-actifs dans différentes veines mésentériques du lapin ont permis de démontrer la persistance, dans la veine porte à son entrée dans le foie, d'une certaine séparation des sangs d'origines diverses qui, selon leur provenance, peuvent donc se distribuer dans des territoires hépatiques bien déterminés.

Summary.

By injection of wax-spheres into various intestinal veins of rabbits it could be shown that the portal blood coming from various sources is not completely mixed as it enters the liver. Therefore it can reach specific areas of the liver, according to its source of origin.

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. K. Bucher durchgeführt.

Literatur.

1. Boehme, W.: *Erg. Physiol.* 38, 251, 1936. — 2. Bucher, K., und H. Emmenegger: *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.* 7, 418, 1951. — 3. Bucher, K., und H. Emmenegger: *Archiv Kreislaufforsch.* 18, 94, 1952. — 4. Emmenegger, H., A. Hürlimann and K. Bucher: *Helv. Physiol. Acta* 9, 254, 1951. — 5. McDonald, D. A., and J. M. Potter: *Abstr. of communic. XVIIIth Int. Physiol. Congr.* Copenhagen 1950.
-